



Klassierung:

12 p. 10/10

Int. Cl.:

C 07 d

SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT

4706/65

Gesuchsmummer . Anmeldungsdatum:

11. Mai 1960, 17 % Uhr

EIDGENÖSSISCHES AMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Patent erteilt:

15. August 1965

Patentschrift veröffentlicht: 31. Januar 1966

HAUPTPATENT

CIBA Aktiengesellschaft, Basel

Verfahren zur Herstellung neuer Pyrazolopyrimidine

Dr. Paul Schmidt, Therwil, Dr. Kurt Eichenberger und Dr. Max Wilhelm, Basel, sind als Erfinder genannt worden

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Pyrazolo[3,4-d]pyrimidinen der Formel

worin R₆ Methyl oder Athyl bedeutet, R₃ für ein 5 Wasserstoffatom oder einen niederen Alkylrest steht und R1 einen Oxaalkyl-, Cycloalkyl- oder Cycloalkylalkylrest oder einen Aralkyl- oder Heterocyclylalkylrest oder einen Alkylrest mit mehr als zwei Kohlenstoffatomen bedeutet, oder ihrer Salze,

In den neuen Verbindungen kommen als Alkylreste insbesondere niedere Alkylreste, wie Methyl-, Athyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, Isobutyl-, Pentyl-(1)-, Pentyl-(2)-, Pentyl-(3)-, 2-Methylbutyl-(3)oder Hexylreste, und als Oxa-alkylreste z. B. 3-Oxa-15 pentyl-(5)- oder 3-Oxa-heptyl-(6)-reste in Betracht. Cycloalkyl- oder Cycloalkylreste sind beispielsweise Cyclopentyl- oder Cyclohexylreste, oder Cyclopentyl- oder Cyclohexyl-methyl-, -äthyl- oder -propylreste.

Als Aralkylreste kommen insbesondere Phenylalkylreste, wie 1- oder 2-Phenyläthyl- oder Phenylmethylreste, in Frage, in denen die aromatischen Kerne Substituenten tragen können, wie niedere Alkylreste oder freie oder substituierte Hydroxy-, 25 Amino- oder Mercaptogruppen, Halogenatome, Trifluormethyl- oder Nitrogruppen. In den genannten substituierten Hydroxy-, Mercapto- oder Aminogruppen sind die Substituenten insbesondere solche der oben genannten Art, vor allem niedere Alkylreste, so dass es sich z. B. um Methoxy-, Athoxy-, so Propoxy- oder Butoxygruppen, entsprechende Alkylmercaptogruppen. Alkylendioxydgruppen, wie Methylendioxydgruppen, Mono- oder Dialkylaminogruppen, wie Mono- oder Dimethyl-, -äthyl-, -propyl-, -butyl- oder -pentylaminogruppen handelt. Als & Halogenatome sind vor allem Fluor-, Chlor- oder Bromatome zu nennen. Die Aralkylreste können mehrere Arylreste enthalten, wie z. B. im Diphenylmethylrest.

Als Heterocyclylalkylreste seien beispielsweise 40 Pyridylmethyl-, Thenyl- oder Furfurylreste, die im heterocyclischen Rest wie oben für die Arylreste angegeben, substituiert sein können, genannt.

Die neuen Verbindungen und ihre Salze besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften. Insbeson- 15 dere sind sie coronarerweiternd wirksam. Die neuen Verbindungen können somit als Heilmittel, insbesondere bei Durchblutungsstörungen des Herzmuskels, aber auch als Zwischenprodukte zur Herstellung solcher Heilmittel dienen.

Besonders wertvoll als coronarerweiternde Mittel sind Verbindungen der Formel

und ihre tautomeren Formen und Salze davon, worin R₃ für Wasserstoff oder Niederalkyl steht, R₆ Methyl oder Athyl darstellt und R₁ einen Cyclo- ₽ alkylrest, wie Cyclopentyl oder Cyclohexyl, oder vor allem einen Alkylrest mit mindestens 3 Kohlenstoffatomen, wie Isopropyl, Butyl-(2), Pentyl-(2) oder (3), oder einen Oxaalkylrest, wie 3-Oxa-pentyl-(5) oder 3-Oxa-heptyl-(6) darstellt.

Zu nennen ist besonders das 1-Isopropyl-4-hy-5 droxy-6-äthyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin und seine Salze.

Das erfindungsgemisse Verfahren zur Herstellung der neuen Verbindungen ist daduven gekenzeichnet, dass man eine 2-R-,3-amino-5-R-g-pyrazolid--carbonsiture oder eis eine Oxogruppe einhaltendes funktionelles Siturederivat davon, wie einen Ester, z. B. einen Alkylester, ein Halogenid oder das Amid mit einer Carbonsiture der Formel R-g-COOH oder einem reaktionsfähigen, funktionellen Siturederivat ist davon, wie einem Ester, z. B. einem Alkylester, Anhydrid, Halogenid, Iminoitäher, dem Amid, Amidin, einem entsprechenden Schwelelderivat, oder dem Nitril, mit der Massgabe umsetzt, das mindestens eine der Carboxylgruppen sichstoffhältig funktionell

20 abgewandelt ist. Die Reaktion kann z. B. so erfolgen, dass man eine 2-R,-3-Amino-S-R,-pyrazol-4-carbonsäure oder einen Ester oder ein Halogenid davon mit der Carbonsäure der Formel R,-COOH in Form ihres 20 Amids, Thioamids, Nitrils, oder Amidins oder ein 2-R,-3-Amino-S-R,-pyrazol-4-carbonsäureamid mit der Carbonsäure der Formel R,-COOH, ihrem Anhydrid, oder einem Ester, Halogenid, Iminoäther, Thioiminoäther, oder ihrem Amid, Thioamid, Amivil nich oder Nitril umsetzt.

Man kann abio auch so vorgehen, dass man zunächst die Aminogruppe der 3-Amino-2-R,5-R-3pyrazol-4-carbonsäure oder ihrer Derivate mit der Carbonsäure der Formel R₀-COOH oder ihren Desi rivaten, vor allem den Anflydriden oder Halogeaiden, acvjiert und in einer 2. Reaktionsstufe den Ring schliests.

Die Kondensation der Aminopyrazole zu den Pyrazolopyrimidiene arfoligt vorzugsweise bei erhöh
10 ter Temperatur gegebenenfalls in Anwesenheit von
Verdünnungs- unfoder Kondensationsmitteln im
offenen oder geschlossenen Gefäss. Überraschenderweise wurde dabei gefunden, dass die Umsetzung
sehr vorteilhaft unter Verwendung der 2-R₁-3
43 Amino-5-R₂-pyrazol-4-carbonsäurester, z. B. der
Alkylester, und eines Nitrik der Formel R₂-CN vorgenommen wird, wobei zweckmässig ein Kondensationsmittel, z. B. ein Alkalimetall, wie Natrium
verwendet werden kann. Hierbei ist auch die Ver
20 wendung von Verdinaungsmitteln, wie Benzol, To
luol, Xylol oder Äthern, vorteilhäft.

Die erhaltenen 4-Hydroxy-pyrrazolopyrimidime können in ülulicher Weise in ihre Salze mit Basen, z. B. in ihre Metallsalze, wie Alkalimetallsalze, umag gewandelt werden, z. B. durch Lösen in Alkalilaugen. Die Salze ihrerzeits lasen sich in die freien Hydroxyverbindungen umwandeln, zweckmitssig durch Behandlung mit Säuren.

Die neuen, pharmakologisch wertvolken Verbinodungen, ihre Salze oder entsprechende Gemische können z. B. in Form pharmazeutischer Präparate Verwendung finden. Diese enfhallen die genannten Verbindungen in Mischung mit einem für die enterale oder parenterale Applikation geeigneten pharmazeutischen organischen oder anorganischen Träger- sa material.

Die verfahrengemäss erhaltenen Endstoffe sind aber auch wertvolle Zwischenprodukte, z. B. für die Herstellung der im Schweizer Patent Nr. 390264 beschriebenen 4-Aminoverbindungen.

Sofern die beim erfindungsgemässen Verfahren verwendeten Ausgangsstoffe neu sind, lassen sie sich nach an sich bekannten Methoden herstellen.

Als Ausgangsstoffe werden gemäss der vorliegenden Erfindung vorzugsweise diejenigen verwendet, die zu den eingangs als besonders wertvoll geschilderten Endstoffen führen.

In den nachfolgenden Beispielen sind die Temperaturen in Celsiusgraden angegeben.

Beispiel 1

In eine Lösung von 9,9 g 2-Isopropyl-3-amino-4-carbithoty-pyrazol in 100 g Propionistif werden unter Kühbung mit Wasser 2,3 g Natrium fein zerkleinert eingetragen. Sobald die erotherem Reaktion benedet ist, erhitzt man während 4 Stundon unter Rühern auf 100-110, versetzt anch dem Erkalten mit 100 cm² Alkohol und dampft im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird in 150 cm² 2-m. Natronlauge aufgenommen, die alkalische Lösung wird zur Abtrennung von Ungelöstem mit Chioroform ausgeschittelt und dann mit 6-m. Salzsüre auf pH-6 gestellt, wonach ein schmierigen Produkt aus-Hült. Dieses wird aus Alkohol umkristallisert. Man hält so 1-Isopropyl-4-hydroxy-6-léthyl-pyrazolo[3,4-dyprimidin der Formel

in farblosen Kristallen vom F. 180-182º.

Beispiel 2

Zu einer Lösung von 9,9 g 2-Isopropyl-3-amino-4-carbäthoxy-pyrazol in 50 cm³ Acetonitril gibt man 2,3 g Natrium unter Eiskühlung. Die Temperatur 100 darf während der Reaktion nicht über 30° steigen. Sobald die exotherme Reaktion beendet ist, erhitzt man während 4 Stunden auf 90-95°. Das Reaktionsgemisch wird dann abgekühlt und mit 100 cm³ Athanol versetzt. Man dampft im Vakuum zur 105 Trockne ein, gibt zum Rückstand 150 cm³ 2-n. Natronlauge und extrahiert das überschüssige Acetonitril mit Chloroform. Die wäserige Phase wird durch Zugabe von 5-n. Salzsäure auf pH 3-4 ge-

stellt, wobei nach längerem Stehen ein fester Niederschlag ausfällt, den man abfätriert und aus Afhanol umkristallisiert. Man erhält das 1-Isopropyl-4-hydroxy-6-methyl-pyrazolo[3,4-d)pyrimidin der Formel

5 in weissen Kristallen vom F. 195-1960.

PATENTANSPRUCH

Verfahren zur Herstellung von Pyrazolo[3,4-d]pyrimidinen der Formel

worin R, Methyl oder Äthyl bedeutet, R, fiir ein Wasserssoffatom oder einen niederen Alkylrest steht und R, einen Oxaalkyl. Oydoalkyl- oder Cycloalkyl- alkylrest oder einen Aralkyl- oder Heterocyclylalkyl-rest oder einen Alkylrest nit mehr als zwei Kohlenstoffatomen bedeutet, oder ihrer Salze, dadurch geben kennzeichnet, dass man eine 2-R,-3-amino-5-R₂-pyrazol-4-carbonsäure oder ein eine Oxogruppe enthaltendes funktionelles Säurederivat davon mit einer Carbonsäure der Formel R₂-COOH oder einem reaktionsfähigen funktionellen Säurederivat davon mit er Sansgabe unsetzt, dass mindestens eine der Carboxylgruppen stickstoffhaltig funktionell abgewandelt ist.

UNTERANSPRÜCHE

- Verfahren nach Patentanspruch, dadurch gekennzeichnet, dass man eine 2-R₁-3-Amino-5-R₂ = pyrazol-4-carbonsfiure oder einen Ester oder ein Halogenid davon mit der Carbonsfiure der Formel R₄-COOH in Form ihres Amids, Thioamids, Nitrils oder Amidins umsetzt.
- Verf

 äfren nach Patentanspruch, dadurch ge
 sennzeichnet, dass man ein 2-R,-3-Amino-5-R₃
 pyrazol-4-carbous

 äfren mit der Carbons

 äfre der

 Formel R₂-COOH, ihrem Anhydrid, oder einem

 Stert, Halogsnid, Imino

 öfter, Thiosiminis

 fren davon, oder ihrem Amid, Thiosmid, Amidin oder Nitril um
 setz.
- 3. Verfahren nach Patentanspruch, dadurch ge-kennzeichnet, dass man zunächst die Aminogruppe der 3-Amino-2-R,-5-R,-pyrazol-4-carbonsäure der ihrer Derivate mit der Carbonsäure der Formel R $_{\rm ff}$ COOH oder ähren Derivaten, ovr allem den Anhydriden oder Halogeniden, acyliert und in einer 2. Reaktionsstafe den Ring schliesst.
- Verfahren nach Patentanspruch, dadurch gekennzeichnet, dass man eine 2-R₁-3-Amino-5-R₅- 45 pyrazol-4-carbonsäureester mit einem Nitril der Formel R₃-CN umsetzt.
- Verfahren nach Unteranspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass man die Reaktion in Gegenwart eines Kondensationsmittels vornimmt.
- 6. Verfahren nach Patentanspruch oder einem der Unteransprüche 1-5, dadurch gekennzeichnet, dass man von Ausgangstoffen ausgeht, worin R₁ einen Cycloalkylrest, oder einen Alkylrest mit mindestens 3 Kohlenstoffatomen oder einen Oxaniedere alkylrest, R₃ ein Wasserstoffatom oder einen niederen Alkylrest und R₂ den Methyl- oder Alkylrest bedeutet.
- 7. Verfahren nach Patentanspruch oder einem der Unteransprüche 1-5, dadurdh gekennzeichnet, ω dass man von Verbindungen ausgeht, worin R, den Isopropylrest, R, ein Wasserstoffatom und R_d den Athylexes bedeutet.

CIBA Aktiengesellschaft